

# Trim22 与 Smad2 在结直肠癌中的表达与临床意义

云天<sup>1</sup> 于跃利<sup>2\*</sup> 黄强<sup>2</sup> 刘帅<sup>2</sup>

1. 包头医学院 内蒙古包头 014010

2. 包头医学院第一附属医院 内蒙古包头 014010

**摘要:** 目的: 本研究旨在揭示 TRIM22 和 SMAD2 在结直肠癌 (CRC) 发展中的作用及其相互作用的临床意义, 探索 TRIM22 和 SMAD2 在结直肠癌的诊断、治疗和预后中的潜在价值。方法: 本研究基于 2023 年 3 月至 2024 年 3 月期间, 在包头医学院第一附属医院和包头市肿瘤医院收集的 60 例结直肠癌患者及其相应的癌旁组织样本。研究采用免疫组织化学技术对 TRIM22 与 SMAD2 在结直肠癌组织及癌旁正常组织中的表达情况进行评估。通过比较这两者的表达差异, 进一步结合患者的临床病理数据, 分析 TRIM22 与 SMAD2 的表达与结直肠癌相关临床特征 (如肿瘤的大小、转移情况等) 之间的关系。结果: TRIM22 在结直肠癌组织中的表达显著低于癌旁正常组织, 并且其表达水平与结直肠癌的 TNM 分期和淋巴结转移密切相关。然而, TRIM22 的表达与患者的年龄、性别和肿瘤分化程度无显著关联。TRIM22 和 SMAD2 的低表达被视为结直肠癌不良预后的独立预测因子。结论: TRIM22 与 SMAD2 在结直肠癌组织中的低表达与肿瘤的侵袭性和转移性相关, 提示它们可能通过调控 EMT 过程促进结直肠癌的进展。因此, TRIM22 和 SMAD2 的表达水平可作为评估结直肠癌预后的关键分子标志物, 并为个体化治疗提供新的策略。

**关键词:** 结直肠癌; TRIM22; SMAD2; 免疫组织化学

结直肠癌 (CRC) 是全球最常见的恶性肿瘤之一, 且致死率较高。随着饮食习惯和生活方式的改变, 尤其在发达国家, 结直肠癌的发生率不断上升, 并逐渐向年轻人群蔓延<sup>[1]</sup>。这种癌症通常由遗传、环境和生活方式因素引发, 导致肠道上皮细胞发生基因突变, 进而导致细胞增殖失控。由于早期症状隐匿, 结直肠癌常在晚期被诊断, 早期发现面临较大挑战。因此, 定期筛查和早期诊断变得至关重要<sup>[2]</sup>。

免疫组织化学技术已成为结直肠癌诊断与预后评估的重要工具。研究发现, TRIM22 和 SMAD2 在结直肠癌中的表达与其发生和发展紧密相关。TRIM22 是一种 E3 泛素连接酶, 参与细胞周期调控和 DNA 修复, 其低表达与肿瘤的侵袭性和转移性特征相关<sup>[3]</sup>。SMAD2 是 TGF- $\beta$  信号通路的关键分子, 其低表达也与淋巴结转移及临床 TNM 分期密切相关<sup>[4]</sup>。

尽管结直肠癌的治疗手段取得进展, 早期诊断和个体化治疗仍然是临床研究的核心。结合分子标志物筛查与精准治疗, 未来有望显著提升早期诊断率和治疗效果, 从而降低死亡率, 提高患者生活质量<sup>[5]</sup>。

## 1. 资料与方法

**1.1 临床资料:** 选取在包头医学院第一附属医院和包头市肿瘤医院接受结直肠癌根治术的 60 名患者作为研究对象。实验组包括 60 例结直肠癌组织样本, 对照组包括 60 例癌旁正常组织样本。患者中男性 35 例, 女性 25 例; 年龄范围为 42-76 岁, 其中 27 例年龄  $\leq 65$  岁, 33 例年龄  $>65$  岁; 有淋巴结转移 32 例, 无淋巴结转移 28 例; 肿瘤直径  $\leq 3$ cm 为 44 例,  $>3$ cm 为 16 例; 按 TNM 分期, I 期 +II 期 28 例, III 期 +IV 期 32 例; 肿瘤分化程度为低分化 9 例, 中分化 40 例, 高分化 11 例。

**纳入标准:** (1) 符合结直肠癌的临床诊断标准, 术后病理确诊为结直肠癌; (2) 初诊为结直肠癌且未接受放疗、化疗或基因靶向治疗; (3) 临床病理资料完整; (4) 签署知情同意书。

**排除标准:** (1)、合并其他恶性肿瘤 (2)、合并心、肝、肺等重要脏器的危害性疾病; (3)、术前已接受相关的抗肿瘤治疗 (4)、排除结直肠癌已侵犯的癌旁组织样本。

## 1.2 方法:

**1.2.1 免疫组织化学染色:** 免疫组织化学染色: 本研究采

用免疫组织化学染色法分析 TRIM22 与 SMAD2 在结直肠癌组织及癌旁正常组织中的表达。所有标本使用甲醛固定液固定, 经过乙醇梯度水化、脱水、浸蜡、包埋处理后, 切割成 4-5  $\mu\text{m}$  的薄片。切片进行脱蜡、乙醇梯度水化及抗原修复处理后, 通过 PBS 洗涤和活性阻断。然后, 按 1:10000 的稀释比例加入 TRIM22 和 SMAD2 抗体进行孵育。孵育后, 加入山羊抗兔 IgG 抗体 -HRP 二抗, 37 $^{\circ}\text{C}$  孵育 20 分钟, PBS 冲洗。接着, 使用 DAB 显色系统染色, 并进行苏木精复染。通过盐酸酒精和氨水处理切片进行酸化与蓝化, 最后使用树脂胶封片, 显微镜下观察。所有切片由两位经验丰富的病理医生进行双盲阅片, 若结果不一致, 需讨论并达成共识。

1.2.2 临床分期的评估方法: 依据《恶性肿瘤 TNM 分期图谱》中分期指标, 并结合手术病理检查结果, 对结直肠癌的临床分期进行分类。

结果判定: 根据实验说明书的要求, 本实验采用标准化操作流程, 利用特异性抗原-抗体反应对结直肠癌组织中的细胞核、细胞质和细胞膜进行免疫组织化学染色。SMAD2 的阳性表达表现为细胞质和/或细胞核中的棕色颗粒; TRIM22 的阳性表达则主要在细胞质中出现棕色颗粒。为确保准确性, 随机选取 5 个高倍视野 ( $\times 400$ ), 根据阳性细胞的百分比和染色强度来评估染色结果。

1.3 统计学分析 实验所得数据运用 SPSS 26.0 统计学软件进行处理和分析。运用 [n(%)] 来表示计数资料, 采用费舍尔 (Fisher) 法或四格表 X<sup>2</sup> 检验来精确检验组间阳性率, 运用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 来表示计量资料, 采用 t 检验来进行组间比较, 采用 Spearman 方法对组间阳性率的相关性进行分析, 把  $p < 0.05$  为差异作为检验标准并视为有统计学意义。

## 2. 结果

2.1 TRIM22 与 SMAD2 蛋白表达情况: 在 60 例结肠癌组织和 60 例癌旁组织中, TRIM22 蛋白的阳性表达分别为 30% (18/60) 和 76.6% (46/60)。结直肠癌组织中 TRIM22 蛋白的表达水平明显低于癌旁组织, 两者之间存在显著差异, 并且这种差异具有统计学意义 (X<sup>2</sup> 值 26.250,

P 值  $< 0.05$ ); 在 60 例结肠癌组织和 60 例癌旁组织中, SMAD 蛋白的阳性表达分别为 53.3% (32/60) 和 85% (51/60)。结直肠癌组织中 SMAD2 蛋白的表达水平明显低于癌旁组织, 两者之间存在显著差异, 并且这种差异具有统计学意义 (X<sup>2</sup> 值 14.106, P 值  $< 0.05$ )。二者在结直肠癌组织中的表达水平低于正常癌旁组织, 两者之间存在显著差异, 并且具有统计学意义 (P  $< 0.05$ )。{见表 1、图 1 及图 2}

表 1、TRIM22 与 Smad2 在结直肠癌组织和癌旁组织中阳性表达比较

组别	n	TRIM22	SMAD2
结直肠癌组织	60	18/60	32/60
癌旁组织	60	46/60	51/60
X <sup>2</sup>		26.250	14.106
P 值		P $< 0.05$	P $< 0.05$



图 1、TRIM22 在结直肠癌中阴性和阳性的表达图 (400x)

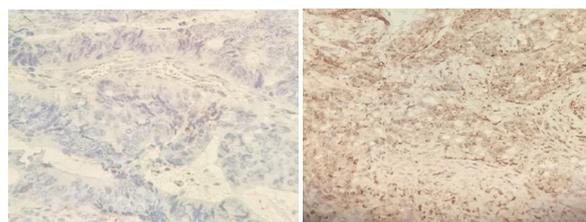


图 2、SMAD2 在结直肠癌中阴性和阳性的表达图 (400x)

2.2 TRIM22 与 SMAD2 表达与临床病理特征的相关性分析: 在结直肠癌组织中 TRIM22 的表达与 SMAD2 的表达呈正相关; TRIM22 的表达与淋巴结转移、临床分期 (TNM) 有相关性 (P  $< 0.05$ ), 与患者的年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤直径大小、分化程度无关 (P  $> 0.05$ )。SMAD2 的表达与淋巴结转移、临床分期 (TNM) 有相关性 (P  $< 0.05$ ), 与患者的年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤直径大小、分化程度无关 (P  $> 0.05$ ) {见表 2 及表 3}。

表 2、TRIM22 癌组织表达与临床病理特征的相关性分析

临床病理特征	TRIM22 癌组织		X <sup>2</sup>	P 值
	阴性 (n=42) (%)	阳性 (n=18) (%)		
年龄			1.158	0.282
<65 岁	17 (40.4)	10 (55.5)		
≥ 65 岁	25 (59.5)	8 (44.4)		
性别			0.082	0.775
男性	24 (57.1)	11 (61.1)		
女性	18 (42.8)	7 (38.8)		
肿瘤直径 (cm)			1.964	0.161
≤ 3	33 (78.5)	11 (61.1)		
>3	9 (21.4)	7 (38.8)		
分化程度			1.171	0.638
低分化	5 (11.9)	4 (22.2)		
中分化	29 (69.0)	11 (61.1)		
高分化	8 (19.0)	3 (16.7)		
临床分期			6.747	0.009*
I-II 期	15 (59.5)	13 (72.2)		
III-IV 期	27 (40.4)	5 (27.8)		
分布部位			1.481	0.224
结肠	28 (66.7)	9 (50)		
直肠	14 (33.3)	9 (50)		
淋巴结转移			4.133	0.042*
无	16 (35.7)	12 (72.2)		
有	26 (64.2)	6 (27.7)		

注: 带 \* 号表示 P 值 &lt;0.05, 具有统计学意义

表 3 SMAD2 癌组织表达与临床病理特征的相关性分析

临床病理特征	SMAD2 癌组织		X <sup>2</sup>	P 值
	阴性 (n=28) (%)	阳性 (n=32) (%)		
年龄			0.097	0.755
<65 岁	12 (42.8)	15 (46.8)		
≥ 65 岁	16 (57.1)	17 (53.1)		
性别			1.959	0.162
男性	19 (67.8)	16 (50)		
女性	9 (32.1)	16 (50)		
肿瘤直径 (cm)			0.805	0.370
≤ 3	19 (60.7)	25 (84.3)		
>3	9 (39.2)	7 (15.7)		
分化程度			0.943	0.590
低分化	3 (10.7)	6 (18.7)		
中分化	19 (67.8)	21 (65.6)		
高分化	6 (21.4)	5 (15.6)		
临床分期			4.450	0.035*
I-II 期	9 (32.1)	19 (67.8)		
III-IV 期	19 (67.8)	13 (32.1)		
分布部位			0.455	0.500
结肠	16 (57.1)	21 (65.6)		
直肠	12 (42.8)	11 (34.3)		
淋巴结转移			9.902	0.002*
无	7 (25)	21 (65.6)		
有	21 (75)	11 (34.3)		

注: 带 \* 号表示 P 值 &lt;0.05, 具有统计学意义

### 2.3 结直肠癌中 TRIM22 与 SMAD2 两者表达相关性的分析

本实验研究中, TRIM22 蛋白表达阳性的 18 例结直肠癌组织中 SMAD2 蛋白表达阳性的有 16 例; TRIM22 蛋白阴性表达的 42 例结直肠癌组织中 SMAD2 蛋白表达呈阴性的有 26 例。通过使用 SPSS26.0 软件进行斯皮尔曼秩相关系数分析, 得出结论: 在结直肠癌组织中, TRIM22 和 SMAD2 蛋白的阳性表达呈正相关( $r = 0.467$ ,  $P$  值  $< 0.001$ ,  $P < 0.05$ ) (详见表 4)。

表 4 结直肠癌中 TRIM22 和 SMAD2 的表达及相关性分析

	SMAD2		X	P 值
	阳性 (n=32)	阴性 (n=28)		
TRIM22			11.100	<0.001
阳性	16 (50)	2 (16.2)		
阴性	16 (50)	26 (83.8)		

## 3. 讨论

### 3.1 TRIM22 与 SMAD2 的表达及其在结直肠癌中的意义

TRIM22 与 SMAD2 的表达下调不仅影响结直肠癌细胞的生物学行为, 包括细胞增殖、迁移和侵袭能力。此外, TRIM22 与 SMAD2 在淋巴结转移和高 TNM 分期的结直肠癌样本中显著低表达, 表明这两个蛋白与结直肠癌的侵袭性及预后恶化密切相关。因此, TRIM22 与 SMAD2 的低表达可能作为一种有力的生物标志物, 用于预测结直肠癌的侵袭性及患者的生存预后。

从临床特征的角度来看, TRIM22 与 SMAD2 的低表达与结直肠癌的淋巴结转移和高 TNM 分期密切相关。淋巴结转移是结直肠癌预后不良的重要指标, TRIM22 与 SMAD2 的低表达可能参与了结直肠癌的转移过程, 促进肿瘤细胞从原发部位向淋巴系统的扩散。

### 3.2 TRIM22 与 SMAD2 的相互作用及其分子机制

TRIM22 与 SMAD2 这两种蛋白的表达下调不仅直接关联结直肠癌细胞的生物行为变化, 如增殖、侵袭和远处转移能力的增强, 还间接反映了结直肠癌微环境中信号传导网络的紊乱。进一步的分析显示, TRIM22 与 SMAD2 的低表达与结直肠癌的淋巴结转移和高 TNM 分期紧密相关, 而与患者的年龄、性别、肿瘤直径等基础特征无明显相关性。这一发现说明了, 结直肠癌的侵袭性和扩散能力更多地与这两种蛋白的表达水平相关, 而非肿瘤的基本物理属性。

TRIM22 与 SMAD2 在结直肠癌中表现出显著的正相关性, 这一关系可能基于它们在细胞内的直接或间接相互作用。TRIM22 可能通过抑制 SMAD2 的磷酸化来调节 SMAD2 的稳定性和功能进而影响结直肠癌细胞的增殖和迁移。从而调节下游信号传导, 来调控结直肠癌细胞的 EMT 过程和迁移侵袭能力。

### 3.3 TRIM22 与 SMAD2 在结直肠癌发展中的作用

蛋白质磷酸化是基因调控的重要机制之一, 涉及通过添加磷酸基团来调节蛋白质的功能。它在细胞周期、信号传导、代谢和基因表达等多种生物学过程中起着关键作用<sup>[6]</sup>。研究表明, 过表达的 TRIM22 能够抑制 TGF- $\beta$  诱导的 SMAD2 和 SMAD3 的磷酸化。SMAD 蛋白是 TGF- $\beta$  信号通路中的关键转录因子, 其磷酸化是激活下游信号传导的关键步骤。因此, TRIM22 通过调控 SMAD2 和 SMAD3 的磷酸化状态, 进一步影响 TGF- $\beta$ /SMAD 信号通路的活性, 进而调节结直肠癌的侵袭性和转移能力。上皮-间质转化 (EMT) 是肿瘤细胞获得侵袭性和转移能力的关键过程。TGF- $\beta$ /SMAD 信号通路是调控 EMT 的核心机制之一, TGF- $\beta$  通过与细胞表面的受体结合激活 SMAD2 和 SMAD3, 进而调控与 EMT 相关的基因表达<sup>[7]</sup>。因此, TRIM22 的作用可能通过调节这一信号通路, 影响结直肠癌细胞的 EMT 过程, 促进肿瘤的侵袭和转移<sup>[8]</sup>。

## 结论

综上所述, 基于 TRIM22 与 SMAD2 的结直肠癌治疗和预防策略具有重要的研究价值和临床应用前景。同时, 考虑到 TRIM22 与 SMAD2 在其他类型癌症中的潜在作用, 未来的研究可以探索它们在广泛癌症治疗中的应用潜力, 为癌症治疗提供更多的靶向策略, 进而改善患者的生存率和生活质量。

## 参考文献:

- [1] Global cancer statistics 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):74.
- [3] Zhang J, et al. The role of TRIM22 in colorectal cancer and its correlation with prognosis. J Cancer Res Clin Oncol. 2021;147(3):655-665.
- [4] 李传明, 徐婉丽, 沈艳. 雷公藤甲素通过调节 miR-181b-5p/SMAD2 抑制结直肠癌细胞的增殖和转移 [J]. 辽宁中

医杂志, 2024, 51(3): 143-146.

[5] Bertagnolli MM, et al. New perspectives in colorectal cancer treatment. *N Engl J Med* 2018; 379(13): 1235-1248.

[6] 祝子雯, 詹娜, 董卫国.  $\alpha 6$  整合素通过激活 TGF $\beta$ /Smad2 通路促进结直肠癌迁移与侵袭 [J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(4): 706-711. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.004.

[7] 赵青梅. 结直肠癌中 Axin2 和 Smad4 的表达与上皮间质转化的关系 [J]. *母婴世界*, 2014(18): 3-5.

[8] Zhou Z, Gao W, Yuan B, Zhang S, Wang K, Du T. TRIM22 inhibits the proliferation of gastric cancer cells through the Smad2 protein. *Cell Death Discov.* 2021; 7(1): 234. Published 2021 Sep 7. doi: 10.1038/s41420-021-00627-5